

⑫特許公報(B1) 昭55-361

⑥Int.CI. 3

A 61 K 9/12

識別記号

府内整理番号

7057-4C

②④公告 昭和55年(1980)1月8日

発明の数 1

(全3頁)

1

2

⑤自動噴射式懸濁製剤の製法

審 判 昭 48 - 8033
 ②特 願 昭 45 - 80953
 ②出 願 昭 45 (1970) 9月 17 日
 ⑦發 明 者 大沢重光
 本庄市小島 1426
 ⑦發 明 者 豊島昭二
 所沢市三ヶ島堀之内 714 - 7
 ①出 願 人 エーザイ株式会社
 東京都文京区小石川 4 の 6 の 10

⑤引用文献

特 公 昭 23 - 2738 (J P , B 1)
 特 公 昭 27 - 3222 (J P , B 1)
 特 公 昭 36 - 19125 (J P , B 1)
 特 公 昭 36 - 19379 (J P , B 1)

引用刊行物

増補金属石鹼 新井洋吉他 昭 27 . 9 . 1
 第 234 頁 産業図書株式会社発行

発明の詳細な説明

本発明は、安定な自動噴射式懸濁製剤の製法に関するものである。

従来、液化噴射剤に不溶もしくは難溶の固形医薬成分を液化噴射剤に懸濁させる方法としては次のような例が知られている。

例えば、非イオン性界面活性剤を用いる方法（特公昭36-14397号）、レシチン、ラノリン、コレステロールあるいはこれらの誘導体と低級アルコールの高級脂肪酸エステルを用いる方法（特公昭40-28956号）、アルキルスルホン酸系の陰イオン性界面活性剤を用いる方法（特公昭41-10032号）、および磷酸エチル型界面活性剤を用いる方法（特公昭43-25567号）などがある。しかし、これらの方法で得られる懸濁剤は懸濁固形医薬成分が沈降、浮上あるいは凝集などを起し、まだ充分に満足すべ

き結果は得られていない。

本発明者らは、このような欠点のない自動噴射式懸濁製剤を得る目的で種々研究した結果、懸濁剤として脂肪酸金属塩を用いた場合は、従来の懸濁剤の使用量に比べ非常に少い使用量で、極めて安定な自動噴射式懸濁製剤を得ることができることを見出した。

即ち、本発明は脂肪酸の金属塩例えはアルミニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩および亜鉛塩の単独または混合物、またはこれらを油溶性溶媒に溶解させたものに、液化噴射剤に不溶もしくは難溶の微粉末の固形医薬成分を混合し、これを液化噴射剤に懸濁させることを特徴とする、自動噴射式懸濁製剤の製法に関するものである。

15 本発明で用いられる脂肪酸塩の脂肪酸成分は炭素数C₈ ~ C₂₀の直鎖脂肪酸、分枝鎖脂肪酸、水酸基などで置換されている置換脂肪酸などを含む。従つて、本発明で用いられる脂肪酸塩の例はアルミニウム・ジステアレート、アルミニウムトリステアレート、アルミニウム・12-ハイドロキシステアレート、カルシウム・ステアレート、マグネシウム・オレエート、亜鉛・イソステアレートなどである。

油溶性溶媒としては、上記の脂肪酸金属塩を溶解するものならいざれも使用できる。例えはイソステアリン酸、2-オクチルドテカノール、2-ヘキサデカノール、イソプロピルミリストート、トリオレイルホスフェート、ジエチレングリコール、ジエチルエーテルなどが単独または混合物として用いられる。

液化噴射剤としては通常用いられているものは単独あるいは混合物としてすべて用いられる。例えはブタン、ベンタンなどの低級アルカン、塩化メチルのような低級塩化アルキル、ジクロルジフルオルメタン、ジクロルテトラフルオルエタン、トリクロルモノフルオルメタンなどのフッ化および塩フッ化低級アルカンなどを用いることができる。

固形医薬成分としては液化噴射剤に不溶もしくは、難溶性の固体であればどのようなものでも使用できる。そのうちのいくつかを示せば、例えば塩化リゾチーム、チアンフェニコール、ハイドロコーチゾン、硫酸イソプロテノールなどがある。

医薬成分の粒度は出来るだけ小さい程よいが、通常約1～25μの粒度が好ましい。医薬成分は全組成物重量の約0.01～20%（重量）含まれ望ましいのは約0.01～3.0%（重量）である。

上記脂肪酸金属塩は組成物全体の重量に対して約0.0005～1.0%（重量）用いられるが、必要に応じてこの範囲よりも多くてもまた少くともよい。0.001～0.05%（重量）を使用するのが最も好ましい。

本発明方法によつて得られる懸濁製剤は、長期間放置しても懸濁固形医薬成分の沈降、浮上あるいは凝集などの現象はほとんど生じない。

以下の実施例で本発明を更に説明する。

実施例 1

カルシウム・12-ハイドロキシステアレート0.01gをトリオレイルホスフエート0.3gに加温溶解し、冷後これに約5～20μに粉碎した塩化リゾチーム末0.5gを混合した。次にこの原液をエアゾール容器に入れ、これにフレオン1:2（ジクロルジフルオルメタン）とフレオン1:1（トリクロルモノフルオルメタン）の等量混合物を封入して内容重量を20gとした。

実施例 2

カルシウム・イソステアレート0.01gに塩化リゾチーム末0.5gを混合し、以下実施例1と同様に操作して内容重量を20gとした。

実施例 3

アルミニウム・ジステアレート0.005gをイソステアリン酸2.0gに加温溶解し、冷後これに約5～20μに粉碎した塩化リゾチーム末0.5gを混合した。以下実施例1と同様に操作して内容重量を20gとした。

実施例 4

アルミニウム・モノステアレート0.005gを2-オクチルドデカノール2.0gに加温溶解し、冷後これに約5～20μに粉碎したハイドロコチゾン0.025gを混合した。以下実施例1と同様に操作して内容重量を20gとした。

実施例 5

カルシウム・イソステアレート0.01gをイソプロピルミリストート0.2gに加温溶解し、冷後これに約5～20μに粉碎した硫酸イソプロテノール0.04gを混合した。次にこの原液をエアゾール容器に入れ、これにフレオン1:2（ジクロルジフルオルメタン）とフレオン1:1（ジクロルテトラフルオルエタン）の混合物（30:70）を封入して内容重量を20gとした。

実施例 6

アルミニウム・モノステアレート0.005gおよびカルシウム・12-ハイドロキシステアレート0.005gトリオレイルホスフエート2.5gに加温溶解し、冷後これに1～25μに粉碎したチアンフェニコール末0.2gを混合した。以下実施例15と同様に操作して内容重量を20gとした。

次に本発明の自動噴射式懸濁製剤の懸濁安定性に関する実験結果を記す。

次の表において処方例1～3はそれぞれ実施例1～3による処方である。対照として通常の懸濁剤

20を用いた処方4～6を選んだ。処方例4～6は実施例2のカルシウム・イソステアレートの代りにトリオレイルホスフエート0.1g、ソルビタントリオレート0.2g、卵黄レシチン0.04gをそれぞれ配合した処方である。

25懸濁時間は、各処方を振盪して懸濁状態にした後静置し、外観的に均一な懸濁状態を保つ時間を測定したものである。

処方例	懸濁剤	懸濁時間分
1	カルシウム・12-ハイドロキシステアレート	160
2	カルシウム・イソステアレート	160
3	アルミニウム・ジステアレート	360
4	トリオレイルホスフエート	7
5	ソルビタントリオレート	11
6	卵黄レシチン	5

上記表に示すように本発明の自動噴射式懸濁剤は、従来より知られている懸濁剤を用いたものより懸濁性が優れている。

また対照例4～6では長期保存するとケーキングをおこして底に固形物が沈殿し、再度振盪しても均一な懸濁液が得られなかつたが、本発明のものではそのような事はおこらなかつた。

5

⑤特許請求の範囲

- 1 脂肪酸のアルミニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩および亜鉛塩の単独または混合物、またはこれらを油溶性溶媒に溶解されたものに、

6

液化噴射剤に不溶もしくは難溶の微粉末の固形医薬成分を混合し、これを液化噴射剤に懸濁させることを特徴とする、自動噴射式懸濁製剤の製法。